



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61L 31/00, A61F 2/06		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/03517 (43) Date de publication internationale: 28 janvier 1999 (28.01.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01538 (22) Date de dépôt international: 15 juillet 1998 (15.07.98)		(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Données relatives à la priorité: 97/09001 16 juillet 1997 (16.07.97) FR		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>	
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): DUBOIS-RANDE, Jean, Luc [FR/FR]; 22 bis, rue Chéret, F-94000 Créteil (FR). LE DOAN, Trung [FR/FR]; 35, rue du Dr Schweitzer, F-92160 Antony (FR). PHAM, Minh, Chau [FR/FR]; 28 bis, rue du Colonel Candelot, F-92340 Bourg La Reine (FR). PIRO, Benoît [FR/FR]; 100, allée du Mail, F-17000 La Rochelle (FR). TEIGER, Emmanuel [FR/FR]; 53, rue des Laitières, F-94300 Vincennes (FR). TENU, Jean, Pierre [FR/FR]; 3, square des Colonnes, F-92360 Meudon la Forêt (FR).			
(74) Mandataires: L'HELGOUALCH, Jean etc.; Cabinet Sueur & L'Helgoualch, 78, rue Carnot, F-95240 Cormeilles en Parisis (FR).			
(54) Title: IMPLANTABLE DEVICE COATED WITH POLYMER CAPABLE OF RELEASING BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES			
(54) Titre: DISPOSITIF IMPLANTABLE RECOUVERT D'UN POLYMORE CAPABLE DE LIBERER DES SUBSTANCES BILOGIQUEMENT ACTIVES			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns the field of devices implantable in the system. The device comprises an electroconductive support coated with an electroconductive polymer deposit derived from pyrrole, naphthalene or thiophene, whereon is encapsulated at least one biologically active substance of anionic or cationic type, and in particular an oligonucleotide antisense. The polymer deposition on the support is carried out, in a first step, by electropolymerisation directly on the metal support, or in another embodiment, by deposition of the polymer in a solution on the metal support; then, in a second step, by oxidation or electrochemical reduction and fixing of the biologically active substance of anionic or cationic type on the polymer. The invention is applicable in cardiology for preparing stents for treating restenosis.</p>			
(57) Abrégé			
<p>L'invention concerne le domaine des dispositifs implantables dans l'organisme. Le dispositif comprend un support électroconDUCTEUR recouvert d'une couche de polymère électroconducteur dérivé du pyrrole, du naphthalène ou du thiophène, sur laquelle est encapsulée au moins une substance biologiquement active de nature anionique ou cationique, et notamment un oligonucléotide antisens. Le dépôt du polymère sur le support s'effectue, dans une première étape, par électropolymérisation directement sur le support métallique, ou, suivant une variante, par dépôt du polymère en solution sur le support métallique, puis, dans une deuxième étape, par oxydation ou réduction électrochimique et fixation de la substance biologiquement active de nature anionique ou cationique sur le polymère. Application en cardiologie à préparation de stents pour le traitement de la resténose.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lithuanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun			PT	Portugal		
CN	Chine	KR	République de Corée	RO	Roumanie		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SE	Suède		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapour		
EE	Estonie	LR	Libéria				

**DISPOSITIF IMPLANTABLE RECOUVERT D'UN POLYMERÉ CAPABLE DE
LIBÉRER DES SUBSTANCES BIOLOGIQUEMENT ACTIVES**

La présente invention concerne un implant recouvert d'un polymère capable de libérer diverses substances, et plus particulièrement un stent recouvert d'un polymère capable d'encapsuler des substances biologiquement actives destinées au traitement de la resténose, et de les libérer localement, ainsi qu'un procédé pour déposer un polymère sur un support.

Dans divers domaines de la médecine, on a mis au point des techniques consistant à introduire des implants ou des prothèses dans le corps humain ou animal afin de corriger ou limiter certaines déficiences.

Ainsi, dans le domaine de la cardiologie, la technique de l'angioplastie par ballonnets des sténoses artérielles est aujourd'hui largement utilisée pour le traitement des lésions vasculaires coronaires ou périphériques responsables de l'angine de poitrine, de l'infarctus du myocarde et de l'artérite des membres inférieurs. Cette technique consiste à introduire, sous contrôle angiographique, une sonde à ballonnet gonflable dans le vaisseau à traiter au niveau de la zone rétrécie, et à rétablir le flux sanguin en écrasant la plaque d'athérome dans la paroi du vaisseau. Il est ainsi généralement possible d'éviter de recourir aux techniques chirurgicales classiques pour parvenir à une revascularisation artérielle ou périphérique.

Cependant, l'angioplastie présente l'inconvénient d'entraîner souvent un nouveau rétrécissement de l'artère, appelé resténose. Dans 30% à 40% des cas environ, cette resténose survient dans un délai de six mois, et elle est imprévisible. Elle est essentiellement due à une cicatrisation rétractile de

l'artère et à une prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle, en réponse à l'agression produite par l'introduction du ballonnet. Ces deux phénomènes entraînent un nouveau rétrécissement de la lumière artérielle.

5 L'administration de médicaments tels que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des anti-inflammatoires, des anti-agrégants plaquettaires, des anticoagulants, etc, n'a pas permis de lutter efficacement contre le phénomène de la resténose.

10 Pour empêcher la rétraction artérielle, on utilise des prothèses endovasculaires métalliques en forme de petit ressort, appelées stents, que l'on met en place dans l'artère après avoir effectué la dilatation. Le stent a pour effet d'empêcher le rappel élastique immédiat de la paroi de 15 l'artère, et, à plus long terme, de prévenir la constriction de l'artère. Par contre, la présence du stent n'a pas d'effet favorable sur la prolifération des cellules musculaires lisses, et dans certains cas elle peut même l'aggraver.

Il est donc souhaitable de pouvoir associer un traitement 20 médicamenteux efficace à la pose du stent.

On sait que certains oligonucléotides antisens exercent une activité antiproliférative *in vitro* et *in vivo* (M.R. Bennett et al. "Inhibition of vascular muscle cell accumulation *in vitro* and *in vivo* by c-myc antisense oligonucleotides", *J. Clin. Invest.* (1994) 93, 820-28). Cependant, aucune technique efficace d'administration de tels composés n'a été décrite. Des dérivés nucléotidiques antisens adsorbés ou encapsulés dans des nanoparticules de polycyanoacrylate d'alkyle sont décrits dans le brevet FR-A-2.724.935 qui 30 propose cette technique pour leur administration intra-tumorale dans le traitement de certains cancers.

Le brevet DE-A-4.429.380 décrit un procédé de préparation de stents à support céramique ou métallique revêtus d'une couche intermédiaire de silicium amorphe et d'une couche de matériau semi-conducteur, ces deux couches étant imbriquées 5 l'une dans l'autre.

Des stents métalliques recouverts d'une première couche composite d'un polymère et d'une substance thérapeutiquement active, revêtue d'une deuxième couche de fibrine, sont décrits dans la demande de brevet EP-A-701.802. Le polymère utilisé 10 est choisi parmi des silicones, des polyuréthanes, des polyesters, des polyéthers et des dérivés vinyliques. D'autre part, selon le brevet EP-A-566.245, la fibrine peut être utilisée dans le traitement de la resténose. Des essais effectués sur des artères coronaires de porc avec divers polymères 15 biodégradables (par exemple acide polyglycolique / acide polylactique, polycaprolactone, etc) ou non biodégradables (polyuréthane, silicone, téréphthalate de polyéthylène) ont mis en évidence d'importantes réactions inflammatoires accompagnées d'une prolifération fibrocellulaire de la paroi artérielle 20 (W. J. Van der Giessen et al., Circulation, (1996) 94, 1690-97).

Ainsi, il n'existe pas actuellement de système combinant efficacement un stent et une substance antiproliférative des cellules musculaires lisses, pour le traitement de la resténose. 25

La présente invention a donc pour objet un dispositif implantable dans l'organisme, ou endoprothèse, et en particulier un stent, recouvert d'un polymère susceptible d'encapsuler des substances biologiquement actives de nature anionique 30 ou cationique et de les libérer localement, utilisable dans le traitement de diverses affections, et notamment de la

thrombose endoprothétique ainsi que de la resténose dans le domaine de l'angioplastie coronaire et de l'angioplastie des artères périphériques.

L'invention concerne également un procédé permettant de 5 déposer un polymère électroconducteur renfermant une substance biologiquement active, sur un support électroconducteur tel qu'un support métallique, et notamment un stent.

Le procédé conforme à la présente invention permet le dépôt par voie électrochimique d'un polymère électroconducteur, par exemple un polymère dérivé du pyrrole, du naphtalène ou du thiophène, qui peut être obtenu en milieu aqueux dans 10 des conditions douces, c'est-à-dire à température ambiante et dans des conditions salines modérées à partir de monomères disponibles dans le commerce. De plus, le dépôt électrochimique permet un contrôle précis de l'épaisseur de la couche 15 de polymère déposée sur le support, et le milieu utilisé ne contient pas d'oxydant chimique ou de solvant organique qui pourraient présenter des effets nocifs dans l'application envisagée. Dans le cas où la polymérisation électrochimique 20 est difficile ou ne peut pas être envisagée, on peut préparer le polymère en solution dans un solvant approprié, suivant une technique classique, et le déposer sur le support par pulvérisation ou trempage, puis évaporation du solvant.

Le procédé de l'invention comprend essentiellement deux 25 étapes. Dans une première étape, on effectue directement une électropolymérisation sur le support métallique, ou, suivant une variante, on prépare le polymère en solution que l'on dépose sur le support métallique, comme indiqué ci-dessus. Puis, dans une deuxième étape, on effectue une oxydation (si 30 le polymère est cationique) ou une réduction (si le polymère est anionique), et simultanément on fixe la substance

biologiquement active sur le polymère. L'oxydation et la réduction, selon les cas, s'effectuent par voie électrochimique, de manière connue en créant une différence de potentiel entre le support électroconducteur et le polymère 5 afin de former des charges positives ou négatives, respectivement, favorisant la fixation de la substance active. Par exemple, la formation d'une matrice polymère favorise la fixation d'une substance active constituée par une base nucléique phosphorylée chargée positivement ; à l'inverse, la 10 formation de charges positives dans le polymère favorise la fixation d'une substance active constituée par exemple par un oligonucléotide ou une protéine portant des sites négatifs comme l'ATP, ou plus généralement toute particule chargée négativement, telle que l'héparine, un vecteur de gènes 15 plasmidiques, ou un fragment d'ADN linéaire ou circulaire de type plasmide.

Suivant une forme préférentielle de mise en œuvre du procédé de dépôt de polymère électroconducteur conforme à l'invention, la polymérisation par voie électrochimique 20 s'effectue en présence d'un polymère hydrosoluble, choisi parmi un polyéthylène glycol, une polyvinylpyrrolidone, un polyéthylène oxyde, un copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène de type Poloxamer, un acétate de polyéthylène, un polyalcool vinylique, un polyacrylamide, ainsi 25 que des dérivés hydrosolubles du polyuréthane. La présence d'un tel polymère hydrosoluble dans la matrice polymère permet d'améliorer la perméabilité du polymère aux espèces anioniques, telles que des oligonucléotides, utilisées comme substance active, et facilite la libération contrôlée de ces 30 molécules au contact de solutions contenant des ions compétiteurs, provenant par exemple de l'addition de chlorure de

sodium. On utilise de préférence une quantité de polymère représentant entre 4 et 10% de la composition totale.

Plus particulièrement, le film de polymère peut être avantageusement formé en deux étapes, la première consistant à 5 polymériser le monomère à une concentration comprise entre 0,01 et 0,1 M environ, pour former une couche d'accrochage d'épaisseur inférieure à environ 1 μm , la deuxième consistant à prolonger la réaction de polymérisation en présence de polymère hydrosoluble pour obtenir une couche d'épaisseur supérieure à 1 μm , qui peut être comprise entre 2 et 10 μm environ.

Il est avantageux d'utiliser un support métallique réalisé par exemple en acier, en alliage métallique, ou en un métal biocompatible et plus particulièrement en acier 15 inoxydable, tantale, platine, or, alliage nickel-titane ou alliage platine-indium. Un support en acier inoxydable peut être avantageusement utilisé lorsque le milieu électrolytique ne contient pas de chlorure. On peut aussi utiliser un support non métallique tel qu'un polymère chargé électroconducteur 20 biologiquement compatible.

L'oxydation s'effectue, après dépôt du polymère comme indiqué ci-dessus, en appliquant au support un potentiel d'oxydation pendant une période de temps déterminée. Ainsi, par exemple, selon le polymère utilisé, on peut appliquer un 25 potentiel d'environ 0,3 V à 1 V par rapport à une électrode de référence à hydrogène, pendant une période de temps comprise entre 30 minutes et 3 heures environ, en fonction des propriétés recherchées.

Suivant une caractéristique de l'invention, grâce à 30 l'étape d'oxydation, il est possible d'ajuster la capacité de fixation de la substance active, en particulier les oligonu-

cléotides, sur le polymère et d'en contrôler ensuite la libération localement sur le site à traiter, une fois le stent mis en place dans l'organisme. Le chargement de la substance active sur le polymère s'effectue avantageusement simultanément avec l'étape d'oxydation, en ajustant la concentration de substance active dans la solution d'oxydation à une valeur appropriée, qui peut être comprise par exemple entre 1 et 200 μM , selon la substance utilisée et le taux de fixation recherché. Il est ainsi possible de parvenir à un taux de fixation supérieur à plusieurs nanomoles/mg de polymère, associé à une cinétique de libération lente assurant un effet prolongé de la substance active. Cette technique permet d'obtenir par exemple une cinétique de libération de l'ordre de quelques picomoles de substance active par mg de support et par jour.

La cinétique de libération observée en utilisant la technique de l'invention est liée à l'épaisseur du film de polymère. Il est possible, conformément à l'invention, d'ajuster la cinétique de libération de la substance active en choisissant une épaisseur appropriée du polymère sur le support, comprise par exemple entre 2 et 10 μm environ.

La substance active est choisie en fonction de l'utilisation envisagée pour l'implant. Ainsi, dans le cas d'un stent recouvert d'un polymère destiné au traitement de la resténose post-angioplastie, la substance active est de préférence un oligonucléotide antisens capable de bloquer sélectivement l'expression des gènes contrôlant la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle. On peut utiliser par exemple des oligonucléotides, et plus particulièrement des oligodésoxyribonucléotides (ODN) antisens à structure phosphodiester ou phosphorothioate, dirigés contre le récep-

teur du facteur de croissance proche de l'insuline (ou IGFR) comme décrit par P. Delafontaine et al. ("Regulation of vascular smooth muscle cell Insuline-like Growth Factor I Receptors by phosphorothioate oligonucleotides" J. Biol. Chem, 5 (1995) 270, 14383-388) et WO-A-96.10401, ou encore des oligo-désoxynucléotides contenant n guanines contiguës, n pouvant varier de 2 à 5 comme décrit par Burgess et al. ("The antiproliferative activity of c-myb and c-myc antisense oligonucleotides in smooth muscle cells is caused by a non-10 antisens mechanism", Proc. Nat. Acad. Sci. USA (1995) 92, 4051-4055).

Ces oligodésoxyribonucléotides ont généralement une durée de vie très courte à l'état libre dans l'organisme car ils sont rapidement digérés par les nucléases, ce qui limite leur 15 efficacité. La présente invention est donc particulièrement avantageuse car elle permet de protéger ces oligodésoxyribonucléotides dans la matrice de polymère et de les délivrer progressivement sur le site même, où ils peuvent alors agir efficacement.

20 De plus, conformément à l'invention, l'oligonucléotide peut être marqué radioactivement. L'isotope radioactif permet de contrôler la fixation sur le polymère, et peut aussi induire un effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses. Le marquage peut être réalisé de manière classique, 25 par exemple au moyen de soufre ³⁵S ou de phosphore ³²P dont la demi-vie est de 87 jours et 15 jours respectivement, et convient à l'évolution dans le temps de la resténose.

Le polymère utilisé pour recouvrir le stent, conformément à la présente invention, est choisi parmi les polymères électroconducteurs présentant des propriétés satisfaisantes de tolérance biologique. On utilise de préférence un polypyrrole,

un poly(diaminonaphtalène) ou un poly(3,4-éthylène-dioxythiophène) ou poly(EDT), qui présentent des propriétés de conduction électrique et de résistance mécanique appropriées, sans nuire aux qualités mécaniques du support utilisé.

5 Il peut être avantageux, conformément à la présente invention, d'appliquer sur le polymère portant l'oligonucléotide, une couche de substance telle que la fibrine, connue pour son activité antithrombotique.

10 L'invention s'applique tout particulièrement à un stent recouvert d'un polymère contenant une substance active efficace dans le traitement de la resténose. Elle peut s'appliquer plus généralement à tout implant susceptible d'être recouvert d'une couche de polymère cationique (ou cationisable) ou anionique (ou anionisable) pouvant servir de réservoir de 15 substance active portant des charges positives ou négatives, destinée à être libérée localement, par exemple des substances présentant des propriétés pharmacologiques utiles dans le traitement des leucémies, des tumeurs solides et des rejets d'organes.

20 Les exemples ci-après illustrent l'invention plus en détail sans en limiter la portée.

Exemple 1

On effectue l'électropolymérisation du 3,4-éthylènedioxythiophène au moyen d'une cellule électrochimique classique à 25 trois électrodes : une contre-électrode de platine, un fil d'argent recouvert de chlorure d'argent servant d'électrode de référence fournissant un potentiel constant, et une électrode de travail de platine pulvérisé sur plaque de verre de 0,6 cm² de surface, donnant un potentiel vis-à-vis de la contre-30 électrode.

La cuve de la cellule contient la solution de monomère à polymériser et le sel assurant la conduction électrique.

Le monomère est le 3,4-éthylènedioxythiophène auquel on ajoute un polyéthylène glycol ($3 \cdot 10^{-2}$ M) ou une polyvinyl-pyrrolidone ($2 \cdot 10^{-3}$ M). La solution électrolytique est du PBS (tampon phosphate salin) à pH 7,4 contenant les sels suivants : KCl (2,7 mM), NaCl (0,14 M), KH₂PO₄ (1,4 mM) et Na₂HPO₄ (6,4 mM).

On ajoute le monomère dans la solution de PBS diluée 15 fois. On utilise la méthode potentiodynamique (voltamétrie cyclique), le potentiel allant de -0,1 V à +1,3 V par rapport à Ag/AgCl pendant 10 à 30 cycles. L'oxydation du monomère commence vers 0,9 V. Le dernier cycle est arrêté au potentiel supérieur pour obtenir un film oxydé homogène. L'épaisseur du film, mesurée au moyen d'un microscope électronique à balayage, est de 2,5 µm (10 cycles) ou 5,4 µm (20 cycles). On peut augmenter l'épaisseur du film en augmentant le nombre de cycles. Cependant, au-delà d'environ 30 cycles, les propriétés mécaniques du film risquent d'être diminuées.

On incorpore ensuite l'un des oligonucléotides indiqués ci-après à titre de substance active, en oxydant le polymère à un potentiel de +0,7 V par rapport à une électrode de référence Ag/AgCl, dans une solution de PBS contenant une quantité d'oligonucléotide égale à 1 µM. Le potentiel est maintenu pendant environ 1h30.

Le film de polymère chargé en oligonucléotide est rincé rapidement à l'eau sur les deux faces de l'électrode de travail.

Les oligodésoxyribonucléotides (ODN) antisens utilisés successivement dans cet exemple sont les suivants :

5'-CTC-TCG-CAC-CCA-TCT-CTC-TCC-TTC-T (phosphorothioate)

IGFR TCC-GGA-GCC-AGA-CTT-CAT-TC (phosphorothioate)

C-Myc 5'-AAC-GTT-GAG-GGG-CAT (phosphodiester).

Ces ODN sont purifiés par chromatographie liquide de haute performance (HPLC) sur colonne de phase inverse C18 en utilisant des tampons d'élution acétate de tétraéthylammonium / acetonitrile.

Afin de contrôler l'encapsulation des oligodésoxyribonucléotides (ODN) dans le film de polymère, on procède par marquage radioactif suivant une technique classique, en utilisant le ^{32}P comme marqueur isotopique.

Le marquage s'effectue par transfert d'un groupe phosphate radioactif ^{32}P d'ATP vers la position 5' de l'ODN, par la polynucléotide kinase à 37°C en milieu tampon acétate.

Exemple 2

On effectue l'électropolymérisation d'un dérivé du naphtalène, la 5-amino-1,4-naphtoquinone (ANQ, concentration 10^{-2}M), dans une solution d'acetonitrile contenant du LiClO_4 10^{-1}M . On utilise la méthode potentiodynamique (voltamétrie cyclique) en faisant varier le potentiel de 0,5 V à 1,45 V par rapport à une électrode de référence au calomel (ECS) pendant 40 minutes.

L'épaisseur du film, mesurée au moyen d'un microscope électronique à balayage, est de 1 μm .

La substance active chargée positivement est ensuite incorporée en réduisant le polymère à un potentiel de -0,3 V par rapport à une ECS dans une solution aqueuse de pH environ 7 contenant la substance chargée positivement. Le potentiel est maintenu pendant environ 20 minutes.

Exemple 3

On procède comme dans l'Exemple 1 en utilisant comme monomère le 3,4-éthylènedioxythiophène, mais en formant le film de polymère en deux étapes successives.

5 Dans une première étape, on polymérise le monomère dans le même milieu PBS que dans l'Exemple 1, dilué 15 fois. La concentration de monomère est de $3 \cdot 10^{-2}$ M. La technique utilisée est identique à celle de l'Exemple 1, mais en effectuant seulement 2 cycles de balayage, de manière à former
10 un film d'environ 0,5 µm d'épaisseur, constituant une couche d'accrochage.

Dans une deuxième étape, on ajoute au milieu une polyvinylpyrrolidone de masse molaire 40.000 environ, à la concentration de $2 \cdot 10^{-3}$ M, et on prolonge la polymérisation
15 jusqu'à obtenir un film de poly(3,4-éthylènedioxythiophène) présentant une épaisseur de 6 µm environ.

Les essais effectués en utilisant un stent de platine comme support, ont mis en évidence les excellentes propriétés mécaniques du revêtement polymère qui possède une bonne
20 adhérence.

Exemple 4

Les expérimentations effectuées avec les stents de l'invention ont mis en évidence une très bonne tolérance après implantation *in vivo*, permettant d'envisager leur utilisation
25 dans le traitement de la resténose.

Ainsi, un stent de platine à structure maillée, recouvert de polymère, préparé comme indiqué dans l'Exemple 1, a été implanté dans l'aorte abdominale de deux lapins New-Zealand pesant 3,5 kg. Un stent identique, mais non recouvert de polymère,
30 a été implanté chez le même animal, dans la même aorte

mais 2 cm en amont et sert de stent de contrôle. Un traitement par l'aspirine a été commencé un jour avant l'intervention (0,07 mg/ml d'eau de boisson), puis prolongé pendant toute la durée de l'implantation. Les deux artères ont été prélevées, 5 trois et quinze jours après la mise en place du stent, et examinées en histologie standard après fixation.

Au 3ème jour, on n'observe pas de thrombus pariétal. On note une prolifération modérée, ne recouvrant pas les mailles du stent, de cellules musculaires lisses, au niveau des zones 10 de contact entre le stent et la paroi artérielle. On note la présence de quelques cellules circulantes, hématies et polynucléaires, ainsi que de quelques fibres de collagène. L'aspect est identique au niveau des deux stents, c'est-à-dire le stent de contrôle et le stent recouvert de polymère.

15 Au 15ème jour, aucun thrombus pariétal n'est observé. La prolifération des cellules musculaires lisses est un peu plus accentuée et est constituée des mêmes éléments que ci-dessus. La couche proliférative est plus organisée, recouvre les mailles du stent recouvert de polymère et présente une couche 20 de cellules endothéliales en surface, favorisant ainsi la stabilisation du processus.

Ces essais confirment les propriétés de bio- et hémo-compatibilité du polymère poly(EDT) utilisé conformément à l'invention.

REVENDICATIONS

1. Dispositif implantable dans l'organisme caractérisé en ce qu'il comprend un support électroconducteur recouvert d'une couche de polymère électroconducteur sur laquelle est encapsulée au moins une substance biologiquement active de nature anionique ou cationique.

2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polymère est un polymère dérivé du pyrrole, du naphtalène ou du thiophène.

3. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que le polymère est un poly(3,4-éthylène-dioxythiophène).

4. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la substance biologiquement active est une base nucléique phosphorylée, un oligonucléotide antisens, ou un vecteur de gènes plasmidiques.

5. Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce que la substance biologiquement active est un oligodésoxyribonucléotide (ODN) antisens à structure phosphodiester ou phosphorothioate.

6. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le support électroconducteur est un métal choisi parmi un acier inoxydable, le tantal, le platine, l'or, un alliage nickel-titane ou un alliage platine-indium.

7. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par un stent.

8. Procédé de dépôt d'un polymère sur un support électroconducteur pour dispositif implantable dans l'organisme selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans une première étape, on effectue directement une électropolymérisa-

tion sur le support métallique, ou, suivant une variante, on prépare le polymère en solution que l'on dépose sur le support métallique, puis, dans une deuxième étape, on effectue une oxydation, ou une réduction, et on fixe la substance biologiquement active de nature anionique, ou cationique, sur le polymère.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'électropolymérisation s'effectue en présence d'un polymère hydrosoluble.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le polymère hydrosoluble est choisi parmi un polyéthylène glycol, une polyvinylpyrrolidone, un polyéthylène oxyde, un copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène de type Poloxamer, un acétate de polyéthylène, un polyalcool vinylique, un polyacrylamide, ainsi que des dérivés hydrosolubles du polyuréthane.

11. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'oxydation est effectuée par voie électrochimique.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisé en ce que le chargement de la substance active sur le polymère est effectué simultanément avec l'étape d'oxydation ou de réduction.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L31/00 A61F2/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 44 29 380 C (BIOTRONIK MES UND THERAPIEGERA) 25 April 1996 cited in the application see claims ---	1-12
A	EP 0 701 802 A (MEDTRONIC INC) 20 March 1996 cited in the application see claims ---	1-12
A	WO 97 12899 A (UNIV COLUMBIA) 10 April 1997 see claims ---	1
A	EP 0 747 069 A (COOK INC) 11 December 1996 see claims ---	1 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 1998

Date of mailing of the international search report

30/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int.	tional Application No
PCT/FR 98/01538	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 623 354 A (MEDTRONIC INC) 9 November 1994 see claims -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01538

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 4429380	C	25-04-1996	EP US	0712943 A 5735896 A	22-05-1996 07-04-1998
EP 0701802	A	20-03-1996	US JP US US	5599352 A 8089585 A 5591227 A 5697967 A	04-02-1997 09-04-1996 07-01-1997 16-12-1997
WO 9712899	A	10-04-1997	AU	7391096 A	28-04-1997
EP 0747069	A	11-12-1996	US AU CA JP WO US	5609629 A 5588896 A 2178541 A 9099056 A 9817331 A 5824049 A	11-03-1997 19-12-1996 08-12-1996 15-04-1997 30-04-1998 20-10-1998
EP 0623354	A	09-11-1994	US JP US US US US	5464650 A 8033718 A 5679400 A 5624411 A 5776184 A 5824048 A	07-11-1995 06-02-1996 21-10-1997 29-04-1997 07-07-1998 20-10-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der.	Je Internationale No
	PCT/FR 98/01538

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61L31/00 A61F2/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61L A61F

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 44 29 380 C (BIOTRONIK MES UND THERAPIEGERA) 25 avril 1996 cité dans la demande voir revendications ----	1-12
A	EP 0 701 802 A (MEDTRONIC INC) 20 mars 1996 cité dans la demande voir revendications ----	1-12
A	WO 97 12899 A (UNIV COLUMBIA) 10 avril 1997 voir revendications ----	1
A	EP 0 747 069 A (COOK INC) 11 décembre 1996 voir revendications ----	1
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la finde la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
18 novembre 1998	30/11/1998
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé ESPINOSA, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Ref.	de Internationale No
PCT/FR 98/01538	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 623 354 A (MEDTRONIC INC) 9 novembre 1994 voir revendications -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den. de Internationale No.

PCT/FR 98/01538

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
DE 4429380 C	25-04-1996	EP US	0712943 A 5735896 A		22-05-1996 07-04-1998
EP 0701802 A	20-03-1996	US JP US US	5599352 A 8089585 A 5591227 A 5697967 A		04-02-1997 09-04-1996 07-01-1997 16-12-1997
WO 9712899 A	10-04-1997	AU	7391096 A		28-04-1997
EP 0747069 A	11-12-1996	US AU CA JP WO US	5609629 A 5588896 A 2178541 A 9099056 A 9817331 A 5824049 A		11-03-1997 19-12-1996 08-12-1996 15-04-1997 30-04-1998 20-10-1998
EP 0623354 A	09-11-1994	US JP US US US US	5464650 A 8033718 A 5679400 A 5624411 A 5776184 A 5824048 A		07-11-1995 06-02-1996 21-10-1997 29-04-1997 07-07-1998 20-10-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)